Lane Medical Library

1938

Uber den Verlauf der Blutalkoholkurven bei Verabreichung von Coffein, Cardiazol, Pyramidon und Insulin.

STANFORD UNIVERSITY
JUL
25
1939
LIBRARY

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der Hessischen Ludwigsuniversität zu Gießen

vorgelegt von

Ingeburg von Notz-Schwarz
Ärztin
aus Lübeck.

Gießen 1938
Druckerei Wilh. Herr, Gießen

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät zu Gießen

Referent: Professor Dr. Hildebrandt.

Aus der Fülle der in der Umwelt gegebenen Naturstoffe bedient sich die Menschheit von alters her einiger bevorzugter als Genußmittel. Unter diesen steht bei vielen Völkern seit den frühesten Zeiten der Aethyalkohol an erster Stelle und die Kenntnis der Herstellung alkoholhaltiger Getränke durch mancherlei, bald einfache, bald umständliche Methoden, eine alkoholische Gärung zu erzeugen, erstreckt sich heute über die ganze Erde (1). Als in den letzten Jahrhunderten wissenschaftlicher Erkenntnisdrang danach verlangte, die Lebensvorgänge zu erforschen, die Wirkung dieser Stoffe und die Gründe ihres Einwirkens sowie ihr Schicksal im Organismus zu erkennen, erstreckten sich solche Untersuchungen auch auf die Wechselbeziehungen zwischen Aethylalkohol und menschlichem Körper, auf seine Wirkungen psychischer und physischer Art. Man ergründete in systematischen Versuchen die Resorptionsverhältnisse des Alkohols, seine Verbrennung im Körper zu CO_2 und H_2O und den Anteil, der unverändert durch Lunge und Niere ausgeschieden wird. Man entdeckte, daß er als Produkt des Zwischenstoffwechsels in geringer Menge ständig im Organismus vorhanden ist, man studierte seine Beziehungen zu den einzelnen Organsystemen, die Veränderungen, die er am vegetativen und animalischen Nervensystem bewirkt und dessen Ausdrucksform, den Rauschzustand; auch auf dem Gebiete der physiologischen Chemie gehört der Alkohol mit zu den am meistbearbeitetsten Stoffen.

Zu solchen Studien will diese Arbeit einen Beitrag liefern. Sie hatte zur Aufgabe, einige Pharmaka, deren günstige Einwirkung auf die Spätfolgen eines Alkoholgenusses, und ihre Fähigkeit, diesem Kater prophylaktisch zu begegnen, seit längerer Zeit durch die Erfahrung bekannt ist, in Beziehung zu setzen zu der Menge des nach Alkoholzufuhr im Blute nachweisbaren Alkohols. Seine Konzentration, die sich in einer in der Resorptionsphase ansteigenden, in der postresorptiven Phase der Verbrennung im Organismus abfallenden Kurve darstellt, bietet, da nach den Untersuchungen von Carpenter (2) an Hühnern unter den Organsystemen des Körpers das Blut stets den höchsten Alkoholgehalt aufweist, einen direkten Ausdruck für die Geschwindigkeit, mit der der Alkohol im Körper umgesetzt wird. Nach Zufuhr von Alkohol allein, wie nach der von Alkohol und den auf ihre Wirkungsweise zu prüfenden Pharmaka zugleich, gibt der Vergleich der Kurve des Konzentrationsabfalles aber mit den subjektiven und objektiven Rauschzeichen

und Katererscheinungen die Möglichkeit festzustellen, ob die Katerverhütungsmittel auf die Verbrennungsgeschwindigkeit des Alkohols einen Einfluß haben, ob sie auf stoffwechselphysiologischen oder einem anderen Wege wirksam sind.

Geprüft wurden:

1. das Coffein, dessen wohltuender Einfluß auf unangenehme und arbeitshinderliche Katerzustände in Gestalt von zur Vorbeugung genossenem schwarzen Kaffee allgemein bekannt und erprobt ist,
2. das Pyramidon, das häufig gegen Kopfschmerz und allgemeines Unbehagen nach Alkoholgenuß angewandt wird,
3. das Cardiazol, das auch in Laienkreisen, z. B. bei den Weinbauern in der Pfalz gelegentlich als Ernüchterungs- und Katervorbeugungsmittel in Gebrauch steht und endlich
4. wurden, angeregt durch die Arbeiten von Bickel (3), Kanitz (4) und Siegmund und Flohr (5) noch einige Versuche mit Insulin angestellt.

Die Bestimmung der Blutalkoholwerte wurde nach der Methode von Widmark (6) ausgeführt. Diese hat sich in den letzten Jahren überall durchgesetzt, ist die an den Instituten, wo Blutuntersuchungen zu forensischen Zwecken vorgenommen werden, eingeführte und bietet in ihrer Weiterverarbeitung durch die von Widmark aufgestellten Konstanten und Faktoren und den daraus abgeleiteten Formeln die Möglichkeit einer exakten theoretischen Auswertung.

Versuchsanordnung.

Der Versuchsanordnung wurden zu Grunde gelegt die Ausführungen von Jungmichel (7). Als Versuchsobjekte wurden zwei weibliche und drei männliche Personen gewählt. Sie durften am Abend vor den Versuchstagen keinen Alkohol zu sich nehmen und an diesen selbst mußten sie bis zum Abschluß des Versuches ohne Speise und Trank bleiben. Der Alkohol wurde in der Menge von 0,5 g alc. abs. pro kg Körpergewicht ($^3/_{10}$ Liter Bier enthalten ca. 9,5 g, ein Glas Rheinwein 6,5 g alc. abs.) gegeben, die betreffende Menge in 100 ccm aqua dest. gelöst getrunken und Trinkbecher und Mund mit 50 ccm aqua dest. nachgespült. Coffein wurde in Gestalt von 0,2 g coff. pur. in 10 ccm aqua dest. gelöst, Cardiazol als Card. liquid. in der Menge von 20 Tropfen einer 10 %igen Lösung zugeführt, vom Pyramidon wurden jeweils 3 Tabletten zu 0,1 g in 10 ccm aqua dest. gelöst gegeben, das Insulin wurde in der Menge von 10 E subcutan gespritzt. Die Pharmaka wurden stets unmittelbar vor dem Alkoholtrunk gegeben.

Die Blutentnahmen erfolgten 20, 40, 60, 90, 120, 140, 160, 180 und 210 Minuten nach Versuchsbeginn durch Stich in die Fingerbeere. Mit jeder V. P. wurde zunächst ein Versuch allein mit Alkohol durchgeführt, um die individuelle Kurve des Konzentrationsabfalls und die Alkoholverträglichkeit festzustellen; dann folgten je ein Versuch mit Alkohol und Coffein, Alkohol und Pyramidon, Alkohol und Cardiazol und endlich an zwei V. P. mit Alkohol und Insulin.

Es wurde während der Dauer von 4 Wochen fast täglich ein Versuch angestellt, sodaß jede V. P. durchschnittlich alle fünf Tage dran kam. Diese Spanne genügte vollauf, um den Körper von den Anstrengungen des Versuchs zu erholen, durch die kurze Zeitspanne der ganzen Versuchsreihe aber traten die physiologischen Schwankungen in der Alkoholumsetzungsgeschwindigkeit, wie sie durch den Wechsel der Jahreszeiten, durch Aenderung in Arbeitsweise und Ernährung bedingt sind (Angaben darüber bei Jungmichel (7), mehr in den Hintergrund.

Die Methodik der Widmarkschen Alkoholbestimmung wurde in häufigen Vorversuchen mit reinen Alkohollösungen eingeübt. Es wurde mit einer Kaliumbichromat-Schwefelsäure (0,25 g/100 ccm) und einer n/100 Natriumthiosulfatlösung gearbeitet, die für jeden Versuch frisch aus einer n/10 Stammlösung hergestellt wurde, deren Titer jeden Tag kontrolliert wurde. Kaliumjodidlösung und Kaliumbichromat-Schwefelsäure wurden wiederholt frisch bereitet, um Fehlerquellen durch ihre Empfindlichkeit dem Lichte gegenüber zu vermeiden. Das Wasserbad wurde auf einer Temperatur von 58° C konstant gehalten, jeder Serie von Kölbchen, mit denen es beschickt wurde, wurden 3 Blindproben zugesellt. Da nur eine geringe Zahl von Kölbchen (insgesamt 9) zur Verfügung standen und daher nicht jedesmal im Anschluß an die Blutentnahme Stempel mit Blut beschickt werden konnten, sondern die Blutproben jedes Versuches in 3 Serien aufgearbeitet werden mußten, mußten Maßnahmen getroffen werden, um die Blutgerinnung zu verhindern. Aus der mit Sublimat (8) gereinigten Fingerbeere wurden nach Stich mit dem Schnepper 8—9 Bluttropfen in einem Blockschälchen aufgefangen, in dem sich einige Kristalle von Na/citr. neutrale befanden. Nach sorgfältigem Verrühren mit einem Glasstäbchen wurden daraus jeweils 2 Kapillaren gefüllt, die bis zur Weiterverarbeitung in einer feuchten Kammer verwahrt wurden. Die Einwaagen wurden nach den Angaben von Jungmichel und wie es sich auch in den eigenen Vorversuchen als am zweckmäßigsten erwies, weitgehend genau im Bereiche von 80—90 mg gehalten. Die Bürette ermöglichte durch ein zu einer Kapillare ausgezogenes Ansatzstück genaues Titrieren und Ablesen. Die Umrechnung der gefundenen Titrationswerte wurde im Anschluß an die Formeln bei Jungmichel gemacht.

Als Beispiel für den Rechnungsgang ist die Tabelle für einen Versuch beigefügt. (Bei den verwandten Lösungen mußte die Konstante 1,13 gebraucht werden).

In den dargestellten Kurven ist auf der Ordinate die Zeit der Blutentnahme nach dem Alkoholtrunk, auf der Abszisse der Blutalkoholwert in $^0/_{00}$ eingezeichnet (siehe Anhang).

Versuchsbeschreibung.

Versuchsperson A:

Männlich, 1,63 m groß, 62 kg schwer, Alter 31 Jahre. Urin: Zucker ∅, Sediment: o. B. R. R. 115—120 mm Hg. Trinkt regelmäßig am Wochenende, gelegentlich auch am Alltag Bier, kann „allerlei vertragen". Gewohnheitsraucher. Leptosomer Typus. Erhält jedesmal 0,5 g pro kg Körpergewicht = 31 g alc. abs.

Versuchsperson B:

Männlich, 1,80 m groß, 84,1 kg schwer, Alter 29 Jahre. Urin: Zucker ∅, Sediment: o. B. R. R. 130 mm Hg. Fast völlig alkoholabstinent. Kann nicht viel vertragen, bekommt immer Kopfschmerzen, Nichtraucher. Athletischer Typus. Erhält jeweils 42,5 g alc. abs.

Versuchsperson C:

Weiblich, 1,60 m groß, 48 kg schwer, Alter 21 Jahre. Urin: Zucker ∅, Sediment o. B. R. R. 110—115 mm Hg. Trinkt gelegentlich auf Festlichkeiten Alkohol, den sie immer gut vertragen kann. Raucht selten. Zarter Knochenbau, psychisch labil. Erhält jedesmal 24 g alc. abs.

Versuchsperson D:

Weiblich, 1,68 m groß, 48,6 kg schwer, Alter 25 Jahre. Urin: Zucker ∅, Sediment o. B., R. R. 120 mm Hg. Durchschnittlich 1-2 mal wöchentlich Alkoholgenuß in mäßigem Umfange, der gut vertragen wird. Mäßiger Nikotingenuß. Asthenischer Habitus. Erhält jedesmal 24,3 g alc. abs.

Versuchsperson E:

Männlich, 1,67 m groß, 63 kg schwer, Alter 29 Jahre. Urin: Zucker ∅, Sediment o. B., R. R. 125 mm Hg. Trinkt ganz gerne Alkohol, der aber immer unangenehme Nachwirkungen, besonders eine länger anhaltende Empfindlichkeit des Magens mit sich bringt. Asthenischer Typus. Erhält jedesmal 32,5 g alc. abs.

I. Versuchsreihe: Alkohol.

V. P. A: 5′ nach dem Alkoholtrunk allgemeines Wärmegefühl, nach 20′ Schwere in den Gliedern, leichte Benommenheit und Ohrensausen, nach 30′ „aufgeräumte Stimmung", „Be-

dürfnis laut zu reden", Gefühl der Unsicherheit beim Gehen. Objektiv: gerötetes Gesicht, Sprache etwas schwerfällig, keine Ataxie. Nach 60′ fühlt V. P. sich wesentlich erleichtert, objektiv ist noch eine gewisse Redseligkeit festzustellen. Die Gesichtsröte ist zurückgegangen.

Gegen Ende des Versuches, nach 200′ hat V. P. Kopfdruck im Hinterkopf und Scheitel, der bis in den Nachmittag hinein anhält.

Der Blutalkoholwert steigt ziemlich steil an bis zum Höchstwerte von 0,7 ‰ nach 40′, fällt erst steiler auf den Wert von 0,3 ‰ nach 90′ ab, dann langsamer; nach 210′ sind noch 0,22 ‰ Alkohol im Blute vorhanden.

V. P. B: Der Alkoholtrunk wurde nur widerwillig genommen, V. P. klagt über starkes Brennen in Kehle und Speiseröhre (er erhielt die größte Menge des alc. abs.). Nach 10′ Unsicherheit auf den Beinen, taubes Gefühl in den Ohren, hört die „Stimmen so entfernt", „kann nicht richtig sehen", Gefühl allgemeiner Schlappheit. Objektiv ist Ataxie nachweisbar, Romberg +, das Gesicht ist stark gerötet. Nach 20′ auffälliger Rededrang mit reichlichen Gestikulationen und deutlich erschwerter Sprache, angriffslustige Stimmung, unmotiviertes Lachen. Starkes Schwitzen, unsicherer Gang. Nach 40′ treten die objektiven Rauschzeichen zurück; es stellt sich Schweregefühl im Kopfe ein, das Gesicht ist noch mäßig gerötet, der Gang noch unsicher. Nach 90′ plötzlich starkes Ruhebedürfnis, V. P. spricht langsam und schwerfällig. Zeigt wenig Teilnahme an der Umgebung. Klagt über zunehmenden Kopfdruck, besonders auf den Scheitel. Gegen Ende des Versuches ausgesprochenes Schlafbedürfnis, starke Kopfschmerzen, Druckgefühl in den Ohren, unbehagliches Gefühl im Magen. Die Beschwerden halten trotz Mittagsruhe und reichlicher Mahlzeit bis zum Abend an.

Die Kurve zeigt den Höchstwert nach 40′ mit 0,87 ‰ Alkohol, nach 160′ sind noch 0,25 ‰ Alkohol im Blute vorhanden.

V. P. C: Nach 20′ leichter Schweißausbruch, Gefühl des Rededranges, nach 30-60′ zeigt sich eine deutliche Gereiztheit der Stimmung. Die zunächst starke Gesichtsrötung war nach 60′ nur noch angedeutet. Gegen Ende des Versuches bestand starkes Hungergefühl, Müdigkeit und Kopfschmerzen, die nach der Mittagsmahlzeit zurückgingen.

Die Blutalkoholwerte hatten ihr Maximum bei 40′ mit 0,71 ‰, fallen dann gleichmäßig ab bis zum Werte von 0,13 ‰ nach 210′.

V. P. D: Neben Gesichtsrötung und leichter Ataxie keine Rauschzeichen nachweisbar, V. P. klagt nach 120′ über allgemeine Schlappigkeit der Glieder, die aber nach 180′ wieder

vergangen ist. Unangenehme Nachwirkungen trafen nur in Gestalt eines leichten vorübergehenden Kopfdruckes auf.

Die Blutalkoholwerte steigen nach 60′ auf 0,76 ‰, nach 210′ war er auf 0,18 ‰ abgesunken.

V. P. E: Nach 10′ eingenommener Kopf, Gefühl der Taubheit, Schweißausbruch, Gesichtsröte, nach 60′ empfindet sich V. P. wieder als „normal"; objektiv zeigte sich noch Rededrang, bei dem die Sprache merkbar erschwert war. Außer über Kopfdruck, der bis in den Abend hinein anhielt und Mißempfindungen im Magen am nächsten Morgen wurde nicht über Spätfolgen geklagt.

Auch hier war die Resorption erst nach 60′ abgeschlossen mit dem Höchstwerte von 0,71 ‰, der Abfall der Kurve verläuft gleichmäßig bis zum Werte von 0,14 ‰ nach 210′.

II. Versuchsreihe: Alkohol und Coffein.

Bei allen Versuchen mit Alkohol und Coffein zeigte sich eine deutliche Herabsetzung der subjektiven und objektiven Rauschzeichen. Besonders auffällig war, daß die Gesichtsröte bei allen V. P. kaum in Erscheinung trat. V. P. B äußerte, daß er diesmal nur die „angenehmen Wirkungen des Alkohols" verspüre. Objektiv wie auch subjektiv ließ sich eine gewiße Verzögerung der Alkoholeinwirkung, die erst nach 50′ und 60′ deutlich wurde, feststellen; Vers. P. A meinte, bis zu diesem Zeitpunkt hätte er das Gefühl gehabt, überhaupt keinen Alkohol genossen zu haben.

V. P. B hatte am Abend des Versuchstages leichte Kopfschmerzen, sonst klagte keine der V. P. bei diesem Versuch über Katererscheinungen, auch die Müdigkeit gegen Ende des Versuches trat nicht in Erscheinung.

Die Beobachtung von Koopmann und Kempski (9) über ein zeitweiliges Zurücktreten des foetor alcoholicus nach Kaffeegenuß fand ich in diesen Versuchen mit reinem Coffein nicht bestätigt.

Die Resorptionsphase, soweit sie sich der Kurve darstellt, war in dieser Versuchsreihe bei den V. P. A, B und C von 40′ auf 60′ verlängert, bei V. P. D und E war, wie beim reinen Alkoholversuch die Resorption nach 60′ abgeschlossen. Bei allen V. P. liegt das Maximum der Blutalkoholwerte etwas höher als in der Versuchsreihe I, während der abfallende Schenkel der Kurve keine wesentlichen Abweichungen zeigt. Nach 210′ ist überall annähernd der gleiche Blutalkoholwert erreicht wie im ersten Versuch.

III. Versuchsreihe: Alkohol und Pyramidon.

Bei diesem Versuch äußerten alle V. P. „es sei genau so wie beim ersten Mal“ und auch objektiv zeigten sich alle Erscheinungen eines Gesellschaftsschwipses in Stimmung und Ausdrucksform. Gesichtsrötung, Unsicherheit im Gange und Schwitzen trat bei allen V. P. in Erscheinung. Die psychischen Auswirkungen waren, wohl auf Grund der Gewöhnung an den Gang der Versuche etwas weniger auffällig. V. P. C war gegen Ende des Versuches reizbarer Stimmung, klagte über große Müdigkeit. Alle V. P. hatten Kopfschmerzen, V. P. E auch ein unbehagliches Gefühl im Magen, das bis zum Abend anhielt. V P. C fühlte sich am nächsten Morgen noch recht angegriffen.

Der Verlauf der Blutalkoholkurve zeigt gegenüber den Kurven der Versuchsreihe I keinerlei Abweichungen, die über das Maß der individuellen Schwankungen und der Fehlergrenzen hinausgingen; Resorptionsphase und der Abfall der Blutalkoholwerte verhalten sich wie bei Versuch I.

IV. Versuchsreihe: Alkohol und Cardiazol.

Bei den Versuchen mit Cardiazol zeigte sich wie beim Coffeinversuch bei allen V. P. eine Herabsetzung der Rauschzeichen, der Eindruck, daß die V. P. unter Alkoholwirkung standen, war überall weniger ausgeprägt als in der Versuchsreihe I. Die Nachwirkungen des Alkoholgenusses traten zurück, waren aber bei allen V. P. in Gestalt von Kopfdruck angedeutet. Gegen Ende des Versuches klagten V. P. C und E über Müdigkeit; die Gesichtsröte war bei V. P. C, D und E deutlich, bei den andern V. P. nur geringfügig.

Die Blutalkoholwerte zeigten, daß bei den V. P. A, B, C, D die Resorption nach 60′ abgeschlossen war, bei V. P. E war das bereits nach 40′ der Fall. Die Zeitspanne des allmählichen Verschwindens des Alkohols aus dem Blute zeigte keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den Kurven des Alkoholversuchs; nur bei V. P. E war der Alkohol nach 210′ aus dem Blute verschwunden, bei den übrigen V. P. waren die 210′ Werte auf gleicher Höhe wie bei Versuch I.

V. Versuchsreihe: Alkohol und Insulin.

Auch bei den zwei Versuchen mit 10 E Insulin an den V. P. A und E zeigte sich deutlich eine ernüchternde Wirkung, beide V. P. klagten bald nach Versuchsbeginn über lästiges Hungergefühl, das aber nach 90′ zurückgegangen war. Außer Gesichtsrötung und leichtem Schweißausbruch nach 30′ war den V. P. objektiv nichts nachzuweisen. Beide V. P. fühlten sich,

ohne daß Spätfolgen auftraten, bereits 2 Stunden nach Versuchsbeginn völlig ohne subjektive Rauschempfindungen.

Die Resorption war bei beiden V. P. nach 40′ abgeschlossen, der Höchstwert steht auf gleicher Höhe wie bei den Versuchen I und III, dann fällt die Kurve erst langsamer, nach dem 120′ Wert sehr rasch bei den V. P. ab und nach 160′ bezw. 180′ ist der Alkohol praktisch aus dem Blute verschwunden.

Auswertung der Versuche.

Von einer weiteren rechnerischen Auswertung der Versuche durch Ermittlung der β-Werte (β = Konzentrationsabfall im Blute in pro Mille und Minute) wurde abgesehen, da einige Stichproben ergaben, daß sämtliche Differenzen noch im Bereich der individuellen physiologischen Schwankungsmöglichkeiten liegen.

Was das Verhalten der subjektiven und objektiven Rauschzeichen anbetrifft, so zeigte sich in den Versuchen mit Coffein, Cardiazol und Insulin eine Herabsetzung bei allen V. P. Diese Beeinflussung war am deutlichsten beim Coffein, beim Insulin wurde das zunächst auftretende Hungergefühl lästig empfunden. Beim Pyramidon zeigte sich keine Änderung des Zustandsbildes subjektiver oder objektiver Art. Die unangenehmen Spätfolgen des Alkoholgenusses, die sog. Katererscheinungen, die bei allen V. P. in Versuch I und III in verschiedener Stärke auftraten, wurden durch Coffein weitgehend herabgemindert, beim Cardiazol traten sie weniger deutlich in Erscheinung als im reinen Alkoholversuch.

Die Frage, ob diese Beeinflussung der Alkoholwirkungen ihren Grund in einer Veränderung der Umsetzungsgeschwindigkeit im Organismus hat, wird beantwortet durch das Verhalten der Blutalkoholwerte, die einen Ausdruck bieten für die Verbrennungsverhältnisse.

Das Problem, ob und wieweit der Ablauf der Alkoholverbrennung überhaupt durch Pharmaca beeinflußbar ist, wurde in den letzen Jahren von verschiedenen Autoren bearbeitet. 1935 stellte Widmark (11) fest, daß durch aromatische Nitroderivate, die ja überhaupt eine Erhöhung des Energieumsatzes bedingen, die Konzentrationserniedrigung bei Hunden eine starke Beschleunigung erfährt. Weitere Versuche an Hunden, bei denen die Umsetzungsgeschwindigkeit bei reiner Alkoholgabe an verschiedenen Tagen stark schwankt, und physiologisch labiler zu sein scheint als beim Menschen, mit Hormonen (10) zeigten, daß Thyroxin und Adrenalin keine Einwirkung auf die Verbrennungsgeschwindigkeit hat, Pituitrin sie vielleicht in geringem Maße steigert. Durch Insulingabe aber wurde ein deut-

licher Effekt im Sinne einer Steigerung der Umsatzgeschwindigkeit beobachtet. Allerdings überschritt die durch das Insulin hervorgerufene Steigerung der Verbrennungsgeschwindigkeit gegenüber Versuchen mit reinem Alkohol am gleichen Tage nie den Maximimalwert der Streuungswerte an verschiedenen Tagen bei alleiniger Alkoholgabe. Widmark zieht daraus die Schlußfolgerung, daß die beim Hunde beobachteten normalen Schwankungen der Umsetzungsgeschwindigkeit im Zusammenhang mit dem jeweiligen Insulinstandard des Organismus stehen. Die Beobachtung der Nichtbeeinflussung durch Thyroxin wurde von Benedict und Mezey (12) bestätigt.

Weitere Versuche mit Insulin stellten Bickel (3) und Kanitz (4), angeregt durch die Arbeiten von Dell'Aqua (13) an. Sie untersuchten den Einfluß des Insulins auf den Blutzucker und Blutalkoholgehalt an Kaninchen. Es zeigte sich, daß bei Dosen bis 1,5 E Insulin pro kg die Blutalkoholkurve nicht verändert, bei größeren Gaben aber wesentlich gesenkt wurde und daß der Rauschzustand bei insulinbehandelten Tieren deutlich abgekürzt wurde, auch bei unveränderten Blutalkoholwerten, sodaß Kanitz zu der Ansicht kommt, daß der Blutzuckergehalt der entscheidende Faktor für die rauschbestimmende Kraft einer bestimmten Alkoholgabe ist.

Bickel kommt zu dem Ergebnis, daß Insulingabe eine Blutalkoholsenkung hervorruft und zwar soll die Senkung der alkoholämischen Kurve um so stärker und rascher sein, je größer die Insulindosis und je geringer der augenblickliche Blutzuckergehalt ist; bei hohem Blutzuckergehalt und hohem Blutalkoholgehalt würde der Blutzucker gesenkt und der Rauschzustand abgekürzt bei unverändertem Blutalkoholwert. Auf diesen Ergebnissen seiner Versuche baut Bickel seine Hypothese von der „Insulinblockade der Ganglienzellen" auf. Er nimmt an, daß bei gleichzeitiger Gabe von Alkohol, Insulin und Zucker zunächst der Alkohol in die Ganglienzelle eindringt, daß nach dessen Fortschaffung aber die inzwischen durch die Insulineinwirkung entstandenen Umwandlungsprodukte des Zuckers in die Ganglienzelle gelangen und eine weitere Aufnahme von Alkohol aus dem Blute in die Ganglienzelle verhindern.

Auf Grund dieser Hypothese meint Bickel die Erklärung gefunden zu haben, warum bei einem gleich hohen Blutalkoholgehalt die narkotische Wirkung des Alkohols sich verschieden verhalten kann. Hierzu würde auch gehören, daß nach einer reichlichen Mahlzeit Rauschzustände weniger ausgesprochen zu sein pflegen, da durch die auftretende Erhöhung des Blutzuckerspiegels und die daraus folgende Insulinmobilisierung auch hier die Umwandlungsprodukte des Zuckers in der Ganglienzelle eine weitere Aufnahme von Alkohol und damit dessen Auswirkungen verhüten würden.

Die Theorie Bickels beruft sich auf die Lipoidlöslichkeit des Alkohols und der Stoffwechselprodukte des Zuckers, die sich gewissermassen das Lösungsmittel streitig machen könnten. Gegen diese Auffassung spricht die Tatsache, dass die kleinen Konzentrationen die biologisch in Frage kommen, nebeneinander kaum ihre Löslichkeit beeinträchtigen.

Die Beobachtungen von Bickel und Kanitz bestätigten sich in den hier ausgeführten Versuchen nur insofern, als die Blutalkoholwerte in der postresorptiven Phase rascher absanken, sodass bereits nach 160′ bezw. 180′ der Alkohol praktisch aus dem Blute verschwunden war. Über die Gültigkeit der Theorie der Insulinblockade können hieraus keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Vermerkt sei zu diesem Problem noch, dass Long und von Schlick (14) in Versuchen mit Insulin keine Abweichung der Blutalkoholkurven feststellen konnten. Die Autoren prüften gleichzeitig auch die Wirkung von Thyroxin und Coffeinum natriumbenzoicum, ohne dass sich eine Abänderung der Umsetzungsgeschwindigkeit ergab. Auch Koopmann und Kempski (9) konnten neben der deutlich ernüchternden Wirkung in Versuchen mit Alkohol und späterer Kaffeegabe beim Menschen keinen Einfluss auf die Blutalkoholwerte feststellen. Diese Beobachtung wird durch die oben mitgeteilten Versuche bestätigt. Die Maximalwerte liegen, wie auch diese Autoren bei einigen Versuchen feststellten, bei 4 von 5 Fällen etwas höher als beim reinen Alkoholversuch, die Umsetzungsgeschwindigkeit wird nicht merklich beeinflusst. Der Resorptionsgipfel der Kurve war in allen Fällen erst bei 60′ erreicht, doch kann die Dauer dieser Phase, wie aus den ausführlich mitgeteilten Versuchen von Jungmichel (7) hervorgeht, sich auch im reinen Alkoholversuch um die Zeitspanne von 20′ verschieben. Es mag aber die durch das Coffein bedingte Gefässkontraktion, die sich deutlich in einem Ausbleiben der Gesichtsrötung darstellte, die Tendenz zur Verzögerung der Resorption unterstützen.

Die Blutalkoholwerte der Kardiazolversuche zeigen bei allen V. P. eine Tendenz zu einer schnelleren Konzentrationserniedrigung im ersten Teil der Phase, auch liegt bei V. P. A, B, D, E der 210′-Wert um ein Geringes niedriger als im Alkholversuch, doch ist diese Abweichung nicht ausgesprochen genug, als dass sich Schlussfolgerungen daraus ziehen liessen, Zeitpunkt und Höhe des Maximalwertes werden nicht in einer bestimmten Richtung beeinflusst.

Die Pyramidonkurve endlich zeigt bei allen Versuchspersonen eindeutige Übereinstimmung mit den Werten der Versuchsreihe I. Der Gebrauch des Pyramidons als Katerverhütungsmittel dürfte also auf einer Wirkungsweise dieses Analgeticums beruhen, die nicht über eine Änderung der Alkoholumsetzungs- und Verbrennungsverhältnisse im Organismus geht, sondern

direkt an den nervösen Erfolgsorganen der Alkoholspätfolgen angreift.

Aus den mitgeteilten Versuchen und Kurven geht also hervor, dass Coffein und Cardiazol, trotzdem sie die objektiven und subjektiven Rauschzeichen und Katererscheinungen wesentlich herabsetzen, keine Einwirkung auf die Umsetzungsgeschwindigkeit des Alkohols haben. Die Beeinflussung nach Alkoholgenuss im Sinne einer Ernüchterung muss also nicht auf stoffwechselphysiologischem Wege, sondern wohl auf dem ihrer Einwirkung auf das Nervensystem gesucht werden. Es zeigte sich also, dass Stoffe, die verschiedenen pharmakologischen Gruppen angehören, im gleichen Sinne auf die Rausch- und Katererscheinungen einzuwirken vermögen, ohne dass sie die Blutalkoholkurve gleichsinnig beeinflussen. Der Mechanismus ihrer Wirkungsweise wird, ihrer verschiedenen chemischen Zusammensetzung und ihren verschiedenen Angriffspunkten im chemisch-physiologischen Gefüge des Organismus entsprechend, von verschiedenen Ansatzpunkten ausgehen. Diese sind für die Rauscherscheinungen entweder in einer Änderung der Verhältnisse innerhalb der Ganglienzelle, wie es die Bickelsche Theorie der Insulinblockade hypothetisch annimmt, zu suchen, oder aber, wie es für das Coffein und Cardiazol wahrscheinlich ist, in einem direkten Antagonismus zu den Auswirkungen des Alkohols auf das vegetative und animalische Nervensystem. Graf (15) nimmt an, dass die Diskrepanz zwischen Rauschzustand und Blutalkoholkonzentration vom Zustande des Gefäßsystems abhängig ist; die Beeinflussung des Rauschzustandes durch Coffein und Cardiazol liesse sich unter dieser Annahme im Zusammenhang mit ihrer Beeinflussung der Gefäßnerven erklären. Für das Cardiazol ist anzunehmen, dass die Beeinflussung über die nervösen Zentralorgane erfolgt. Die Oxydationsvorgänge des Aethylalkohols im Organismus und ihre Geschwindigkeit stehen wie alles physiologische Geschehen in Abhängigkeit von mannigfachen Einflüssen. Es wirken sich Faktoren allgemeiner Natur, wie klimatische Verhältnisse aus, oder solche, die im Individuum gegründet sind, wie Konstitution, Alkoholgewöhnung und das Mass der Muskelarbeit, und auch Pharmaca, die auf das hormonale Gefüge und die Grundumsatzgeschwindigkeit im Organismus einwirken oder die nervösen Erfolgsorgane zu beeinflussen vermögen, machen bei gleichzeitiger Zuführung ihre Auswirkung geltend. (Zusammenstellung bei Thürauf (16); doch ist das physiologische Geschehen im Organismus so verwickelt und bisher in der Fülle seiner Wechselwirkungen so wenig geklärt, dass wohl eine Beeinflussung der Alkoholumsetzungsgeschwindigkeit durch Pharmaca überhaupt angenommen werden kann, ohne dass es bisher gelang, die Erforschung ihrer Gesetzmässigkeiten darzustellen und zum Abschluss zu bringen.

Der Vergleich der in den Versuchen mit Coffein und Cardiazol nur gering in Erscheinung tretenden klinischen Rauschsymptome und ihrer Blutalkoholwerte mit den Alkoholversuchen, wo die Rauschzeichen deutlich ausgeprägt sind, die Blutalkoholkurve aber den gleichen Verlauf hat, bestätigt die Beobachtung, die in letzter Zeit von verschiedenen Autoren (Graf und Flake [15] und Moede [17]) gemacht wurde, dass die Höhe der Blutalkoholwerte nicht dem Rauschzustande parallel geht und daher diese keinen direkten Maßstab für die forensische Beurteilung der Trunkenheit bilden.

Zusammenfassung.

1. Es wurden nach einem Vorversuch mit reinem Alkohol, einige als Ernüchterungs- und Katerverhütungsmittel bekannte Pharmaka: Coffein, Pyramidon, Cardiazol und Insulin an fünf Versuchspersonen in Hinblick auf ihre Wirkung als Katerverhütungsmittel und ihren Einfluß auf den Blutalkoholgehalt geprüft.

2. Mit Ausnahme des Pyramidons zeigte sich eine Herabsetzung der subjektiven und objektiven Rauschzeichen und Katererscheinungen, die beim Coffein und Insulin am ausgeprägtesten, beim Cardiazol weniger deutlich in Erscheinung trat.

3. Die Kurve der Blutalkoholwerte zeigte beim Coffein, Pyramidon und Cardiazol keine Abweichungen gegenüber den Werten im reinen Alkoholversuch, die über das Maß der normalen Schwankungsbreite hinausgingen.

4. Bei den Versuchen mit Insulin zeigte sich eine Tendenz zur Steigerung der Umsetzungsgeschwindigkeit des Alkohols, die ihren Ausdruck findet in einem schnelleren Absinken der Blutalkoholwerte. Dieser ist hier bereits nach 160 Minuten bezw. 180 Minuten praktisch aus dem Blute verschwunden.

5. Die Beeinflussung des Zustandsbildes nach Alkoholgenuß durch Coffein und Cardiazol beruht also nicht auf eine Änderung der Verbrennungsverhältnisse des Alkohols.

6. Der Vergleich der Blutalkoholkurve mit den klinischen Rauschsymptomen zeigt, daß diese keinen sicheren Maßstab für den Grad der Trunkenheit bietet.

Literaturnachweis.

1. Hintze: Geographie und Geschichte der Ernährung. Leipzig 1934 (Thieme).

2. Carpenter, M.: Ethyl alkohol in fowls after exposure to alkohol vapors. The Journal oft pharmacology and experimental therapeutics XXX VII (1929), S. 216.

3. Bickel, A.: Biologische Wirkungen des Alkohols auf den Stoffwechsel. Leipzig 1936 (Thieme), 31 Seiten.

4. Kanitz, H.: Über die Wirkung des Insulins auf den Verlauf der alimentär-hyperglykämischen und alimentär-hyperalkoholämischen Kurve. Naunyn Schmiedebergs Archiv. 183 (1936), S. 380.

5. Siegmund, B. und Flohr, W.: Über den Einfluß von Insulin auf den Alkoholumsatz beim Menschen. Klin. Wschr. 16, (1937), S. 1718.

6. Widmark, P.: Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Berlin 1932 (Urban & Schwarzenberg), 139 Seiten.

7. Jungmichel, G.: Alkoholbestimmung im Blut. Methodik und forensische Bedeutung. Berlin 1933 (Heymann), 124 Seiten.

8. Gutschmidt: Welche Desinfektionsmittel dürfen bei der Blutalkoholbestimmung nach Widmark verwandt werden? Klin. Wschr. 16, Nr. 24, S. 849.

9. Koopmann, H. und Kempski, H.: Beobachtungen über den Einfluß von Kaffeegenuß auf den Blutalkoholgehalt und über den forensischen Wert des Urinalkoholgehaltes. Münch. Med. Wschr. 84, Nr. 20. S. 780.

10. Widmark, P.: Hormonale Einflüsse auf den Alkoholumsatz. Biochem. Ztschr. 282 (1935), S. 79.

11. Widmark, P.: Über die Einwirkung der Dinitrophenole auf die Umsetzungsgeschwindigkeit des Aethylalkohols. Biochem. Ztschr. 276, S. 268.

12. Benedict, J. und Mezey, K.: Über die Geschwindigkeit der Alkoholverbrennung unter Thyroxineinwirkung beim Hunde. Biochem. Ztschr. 289 (1937), S. 432.

13. Dell'Aqua, G.: Alimentäre Alkoholämie. Klin. Wschr. 1932, Nr. 8, S. 330.

14. Long, H. und von Schlick, B.: Über die Beeinflußbarkeit des Alkoholumsatzes im Organismus. Ztschr. f. exp. Medizin 99 (19.6), S. 81.

15. Graf, O. und Flake, E.: Arbeitsphysiologie 6 (1932), S. 141.
Graf, O.: Arbeitsphysiologie 6 (1932), S. 169.

16. Thürauf: Neuere Erkenntnisse über die Oxydation des Aethylalkohols im Organismus. Klin. Wschr. 16 1937), S. 1654.

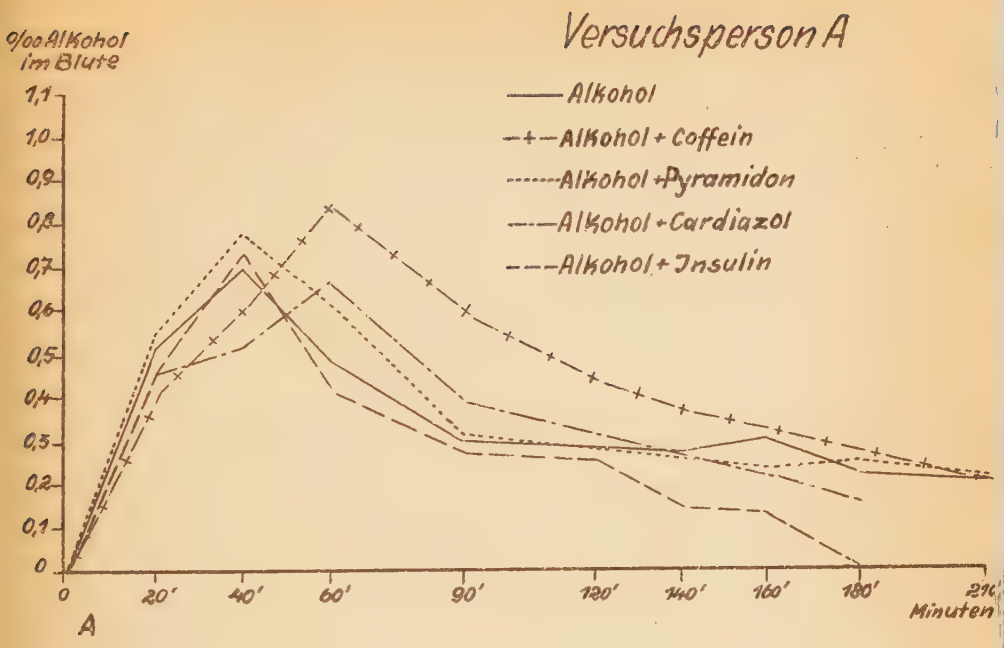
17. Moege, W.: Zeitstudien auf dem Kraftwagen. Industr. Psychotechnik, 10 (1933), S. 165.

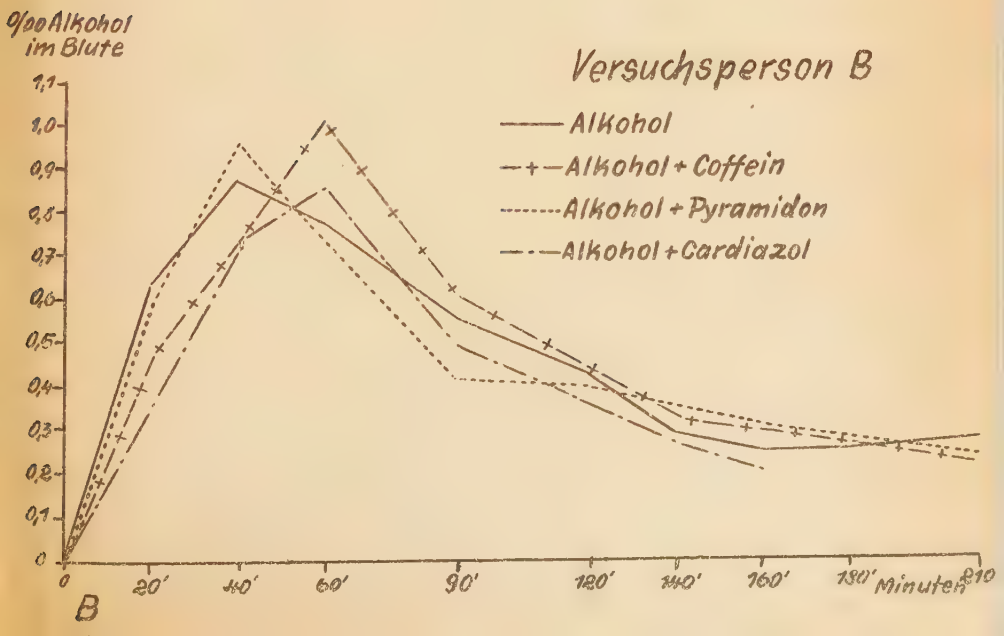
Tabelle über den Rechnungsgang zur Ermittlung der Blutalkoholwerte.

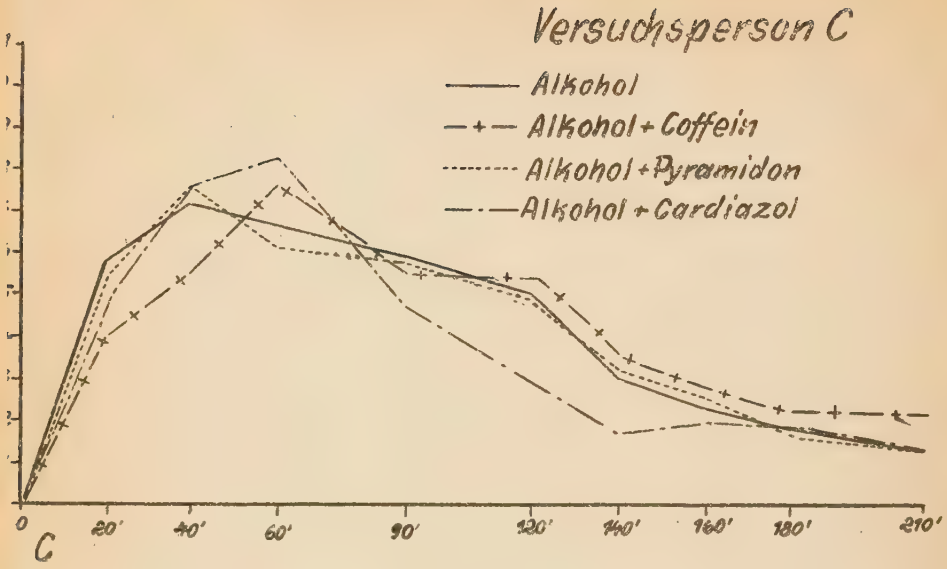
a) = Titrierwert in ccm 1,13 = Konstante
b) = Blindwert mg = Gewicht der Probe.

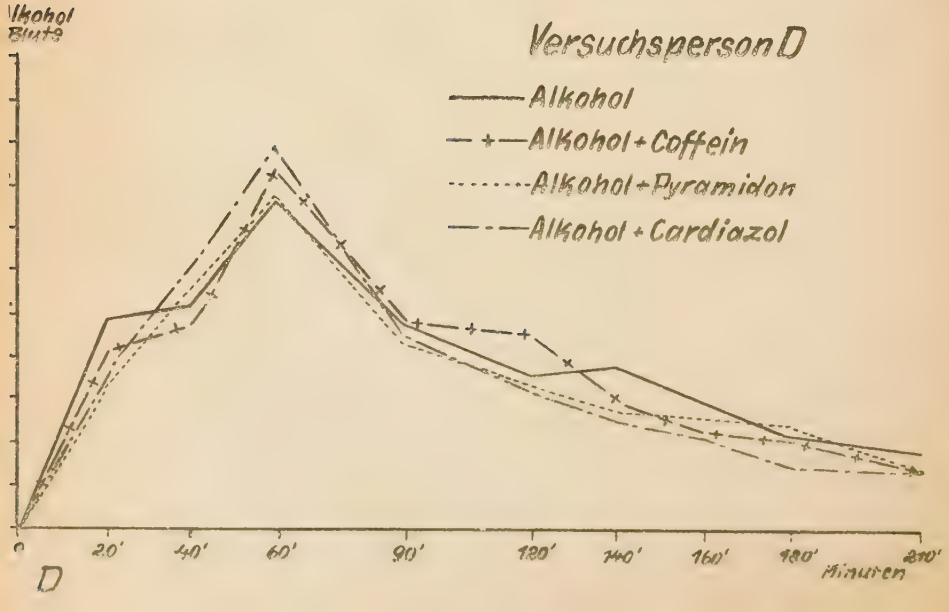
Versuchsperson B **Alkohol u. Coffein**

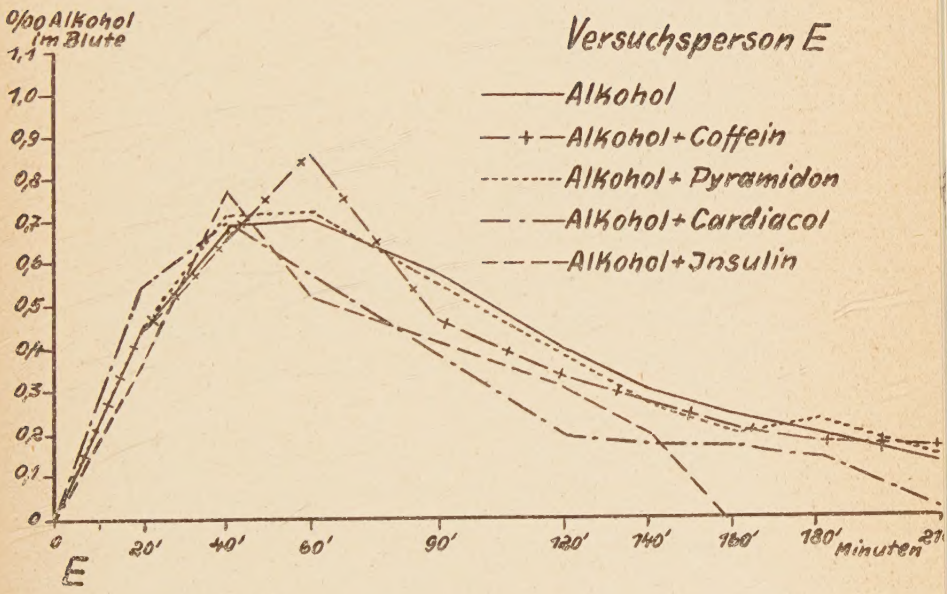
Zeit	Nr. des Kolbens	Blind-wert	mg	a	b—a	$\frac{b-a}{1,13}$	$\frac{(b-a) \cdot 1,13}{mg}$	‰	Mittel-wert
	189	4,56							
	190	4,57							
	191	4,57							
20′	192		83	4,22	0,35	0,3955	0,004765	0,4765	0,47
	193		80	4,24	0,33	0,3729	0,004661	0,4661	
40′	194		87	4,01	0,56	0,6328	0,007274	0,7274	0,71
	195		80	4,07	0,50	0,5650	0,007062	0,7062	
60′	196		82	3,82	0,75	0,8475	0,01033	1,033	1,02
	197		81	3,85	0,72	0,8136	0,01005	1,005	
	197	4,56							
	196	4,57							
	195	4,58							
90′	194		85	4,09	0,48	0,5424	0,006381	0,6381	0,63
	193		88	4,09	0,48	0,5424	0,006164	0,6164	
120′	192		80	4,25	0,32	0,3616	0,004508	0,4508	0,45
	191		85	4,23	0,34	0,3842	0,004575	0,4575	
140′	190		84	4,32	0,25	0,2825	0,003429	0,3429	0,34
	189		86	4,31	0,26	0,2938	0,003416	0,3416	
	193	4,57							
	194	4,57							
	195	4,56							
160′	189		90	4,34	0,23	0,2599	0,002888	0,2888	0,30
	190		82	4,35	0,22	0,2486	0,003039	0,3039	
180′	191		92	4,36	0,21	0,2373	0,002579	0,2579	0,27
	192		95	4,33	0,24	0,2712	0,002854	0,2854	
210′	196		83	4,41	0,16	0,1808	0,002178	0,2178	0,21
	197		81	4,43	0,14	0,1582	0,001953	0,1953	


‰ Alkohol im Blute
Versuchsperson A
Alkohol
Alkohol + Coffein
Alkohol + Pyramidon
Alkohol + Cardiazol
Alkohol + Insulin
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
20'
40'
60'
90'
120'
140'
160'
180'
Minuten
A


‰ Alkohol im Blute
Versuchsperson B
Alkohol
Alkohol + Coffein
Alkohol + Pyramidon
Alkohol + Cardiazol
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
20'
40'
60'
90'
120'
140'
160'
180'
Minuten
B


Versuchsperson C
Alkohol
Alkohol + Coffein
Alkohol + Pyramidon
Alkohol + Cardiazol
0
20'
40'
60'
90'
120'
140'
160'
180'
210'
C


Alkohol
Blut‰
Versuchsperson D
Alkohol
Alkohol + Coffein
Alkohol + Pyramidon
Alkohol + Cardiazol
0
20'
40'
60'
90'
120'
140'
160'
180'
210'
Minuten
D


‰ Alkohol im Blute
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
20'
40'
60'
90'
120'
140'
160'
180'
Minuten
E
Versuchsperson E
Alkohol
Alkohol + Coffein
Alkohol + Pyramidon
Alkohol + Cardiacol
Alkohol + Insulin

Für die freundliche Überlassung dieser Arbeit danke ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Lendle, Münster i. W., sowie für seine und der übrigen Mitglieder des Pharmakologischen Institutes Anleitung.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. Vogt, Münster i. W., für das liebenswürdige Zurverfügungstellen des Laboratoriums der Universitäts-Kinderklinik, sowie Herrn Dr. Rosenfeld für seine Anregungen in Bezug auf die technischen Schwierigkeiten bei der Einübung der Methodik.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 7. August 1911 als Tochter des Landesschulrats Dr. Sebald Schwarz und der Agnes geb. Petersen, beide ev.-luth. Konfession, zu Lübeck.

Nach Ablegung der Reifeprüfung mit dem Prädikate „Mit Auszeichnung" im Februar 1929 ergriff ich das Studium der Medizin. Die vorklinischen Semester absolvierte ich an den Universitäten München, Bonn und Rostock und schloß sie im S. S. 1932 mit dem Physikum, in dem ich das Prädikat „gut" erhielt, ab. Dann setzte ich das Medizinstudium in den klinischen Semestern an den Universitäten München, Rostock und Gießen fort, wo ich nach dem 11. Studiensemester das medizinische Staatsexamen am 2. Dezember 1935 mit der Gesamtnote „gut" bestand.

Die Ausbildung des Praktischen Jahres erhielt ich an der Kinderklinik der Universität Gießen, der Frauenklinik ebendaselbst und an der Kinderklinik der Universität zu Münster i. W.

Seit dem Juni 1932 bin ich mit dem Ferdinand von Notz aus Karlsruhe, zur Zeit Assistenzarzt am Landeskrankenhaus zu Homburg/Saar, verheiratet, mit dem ich zwei Kinder habe.

Inge von Notz geb. Schwarz.